Die Häufigkeit des Diabetes Mellitus beim Carcinoma Corporis Uteri

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Peter Schneider

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar

(Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg)

DIE HÄUFIGKEIT DES DIABETES MELLITUS BEIM CARCINOMA CORPORIS UTERI

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Peter Schneider

geb.am 4.5.1942 in Teplitz-Schönau

Dekan: Prof. Dr. D h o m

Referent: Prof. Dr. L i m b u r g

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung:
16. 10. 1970

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 3

II. Untersuchungsgut und Ergebnisse 8

III. Diskussion 18

IV. Zusammenfassung 32

V. Schrifttum 34

I. Einleitung

Die Entstehung eines Karzinoms der Uterusschleimhaut bei Abwesenheit von Follikelhormon ist völlig unvorstellbar (14). Das Karzinom kann sich lediglich auf einer proliferierenden Schleimhaut entwickeln. Für die Proliferation jedoch ist das Follikelhormon unbedingte Voraussetzung. Wenn man daraus den Schluß zieht, daß ohne Follikelhormon kein Korpuskarzinom möglich ist, so wäre es aber völlig falsch, auf Grund dieser Tatsache dem Follikelhormon kanzerogene Eigenschaften zuzusprechen. Es ist daher auch nicht zu erwarten, daß selbst eine entsprechend lange und hoch dosierte Zufuhr von Follikelhormon zu einem Korpuskarzinom führen müsse. Dazu ist es notwendig, daß mindestens ein zweiter entscheidender Faktor, die Krebsdisposition, vorhanden ist. Wäre das Follikelhormon unbedingt und für sich allein krebsauslösend, so müßte es möglich sein, im Tierexperiment durch andauernde und starke Follikeleinwirkung ein Karzinom zu erzeugen, was bisher noch nie gelungen ist. Zweitens müßte das Korpuskarzinom bei den zahllosen Fällen einer prolongierten Hyperfollikulinie wesentlich häufiger sein als dies tatsächlich der Fall ist. Einer der entscheidenden Faktoren ist die Krebsdisposition, das Follikelhormon dagegen als Proliferationsreizstoff ist der notwendige Wegbereiter, der zunächst das

Terrain vorbereitet und einer bis dahin latenten Anlage zur Manifestation verhilft.

HUBER und BESSERER (12) fanden an 52 Genitaltumoren, darunter 25 Korpuskarzinome (alle Patientinnen bereits in der Menopause), in über der Hälfte der Fälle einen positiven östrogenen Befund im Scheidenabstrich. Sie sahen in den zytologischen Untersuchungen einen Beweis, daß in diesen Fällen am weiblichen Genitale ein östrogener Faktor wirksam und offenbar maßgeblich beteiligt ist.

LIMBURG (21) macht die Angabe, daß er bei Untersuchungen über die Bedeutung spontaner Östrogenbildung in der Menopause bei 22 klimakterischen Patientinnen mit Korpuskarzinom eine vermehrte Follikelhormoneinwirkung im Vaginalsmear nachweisen konnte.

RIEHM und STOLL (26) beschrieben einen Einzelfall, wo excessive Mengen Follikelhormon zu einem Korpuskarzinom bei einer 37jährigen Patientin geführt haben.

Plasmauntersuchungen von Östrogenen bei Frauen mit Korpuskarzinom von STRAUSS et al. (35) ergaben Werte im Bereich der zu erwartenden Norm.

CHARLES et al. (4) fanden unter 9 Frauen mit Endometriumkarzinom alle mit ihren Östrogenwerten im Bereich der Norm. Trotz dieser Befunde hatte nur eine Patientin einen atrophischen Vaginalsmear, der Rest wies eine abnorm hohe Proliferation auf. Es ist deshalb anzu-

nehmen, daß die zytologische Aussage einen unzuverlässigen Maßstab der Östrogenaktivität bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom ergibt.
Eine direkte kanzerogene Wirkung des Follikelhormons zur Entstehung des Korpuskarzinoms ist jedoch erfahrungsgemäß abzulehnen. Eine indirekte kanzerogene und eine wachstumsbeeinflussende Wirkung des Follikelhormons ist keineswegs bewiesen, kann aber bei einzelnen Fällen auch nicht ganz ausgeschlossen werden (20).
Eine interessante Entwicklungstheorie auf hormoneller Basis beschreiben SHERMAN und WOOLF (33). Bei der Untersuchung von Ovarien von Korpuskarzinom-Patientinnen fanden sie vermehrt Hiluszellen, die ihnen ähnlich der Leydig'schen Zwischenzellen der Hoden erschienen. Diese Zellen sollen auf LH (luteotropes Hormon) ansprechen. Während der zeugungsfähigen Jahre haben diese Zellen eine minimale Funktion, da das follikuläre System mit seinem Rückkopplungsmechanismus auf die Hypophyse vorhanden ist, einschließlich des zyklischen suppressiven Einflusses von Progesteron aus den aufeinanderfolgenden Corpora lutea.
Die Möglichkeit einer geringen schädlichen Aktivität dieser abnormen Hiluszellanhäufung mag Bedeutung tragen für die außergewöhnlich häufige Sterilität, die bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom gefunden wird.
Bei Eintritt der Menopause sind gewöhnlich die funktionellen Follikelanlagen verbraucht. Die Hemmung durch Hormo-

ne des Follikelsystems und der Corpora lutea besteht nicht weiter, so daß die Gonadotropine der Hypophyse volle Wirkung über die abnormen Hiluszellen Einfluß gewinnen. Letztere produzieren für das Endometrium schädliche Substanzen und bewirken, daß die Hypophyse extrem hohe Werte an LH ausschüttet, wie dies im Postmenopausenalter bei den FSH-Werten üblich ist.
Da diese Substanzen keinen Rückkopplungseffekt auf die Hypophyse haben, kommt es unter fortwährender hoher LH-Aktivität zu einer Hypertrophie des Hiluszellsystems und einer Hypertrophie der Leydig'schen Zwischenzellen und ovarieller Stromazellen. Nachfolgend oder gleichzeitig mit letzter Erscheinung wird das Endometrium karzinomatös.

Diese Ansichten stellen nur eine kleine Auswahl der umfangreichen Literatur zur Entstehung des Endometriumkarzinoms dar. Darüber hinaus wurden weitere endokrine Zusammenhänge diskutiert, wobei der Nebennierenrindenfunktion besondere Beachtung geschenkt wurde.

Vielfach wurde bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom ein häufigeres Auftreten von Diabetes mellitus beobachtet als in der übrigen Bevölkerung (2, 3, 6, 7, 10, 11, 16, 22, 23, 25, 31, 34, 37, 38, 39).

Ziel der nachfolgenden Untersuchungen war es, die Anga-

ben über das häufige Zusammentreffen von Korpuskarzinom und Diabetes mellitus am Patientengut der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar zu überprüfen und weitere klinische Parameter mit denen aus der Literatur zu vergleichen.

II. Untersuchungsgut und Ergebnisse

Zur Auswertung kamen die Krankengeschichten von Korpuskarzinomfällen der Jahre 1957 bis 1969 aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar.

Es fanden sich in den og. Jahrgängen insgesamt 169 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Korpuskarzinom. Unter ihnen waren 42 Diabetikerinnen.

Folgende Gesichtspunkte wurden in der Auswertung von Korpuskarzinomen bei Diabetikerinnen und Nichtdiabetikerinnen berücksichtigt:

1. Alter
2. Blutdruck
3. Gewicht, Adipositas
4. Alter der Menarche
5. Zyklusgeschehen
6. Schwangerschaften
7. Alter der Menopause

Diabetes

Bei den an einer diabetischen Stoffwechsellage erkrankten Patientinnen handelt es sich nur um manifeste Fälle. Sie

wurden durch klinische Untersuchungen des Blut- und Urinzuckers diagnostiziert. Belastungsteste zur Abklärung einer prädiabetischen Stoffwechsellage wurden nicht durchgeführt.
Bei insgesamt 112 Fällen wurde zur Diagnose lediglich eine Untersuchung des Urins auf Zucker herangezogen. Das Ergebnis war in allen Fällen negativ. Bei weiteren 54 Karzinomkranken wurde zusätzlich der Blutzuckerspiegel kontrolliert, wobei 42mal pathologisch erhöhte Werte gefunden wurden. Auf Grund der Urin- und Blutzuckeruntersuchungen kann festgestellt werden, daß 25,3 % der an Korpuskarzinom erkrankten Frauen an einem manifesten Diabetes litten.
In 5 Fällen bestand bei negativen Untersuchungsergebnissen eine familienanamnestische Disposition zum Diabetes mellitus.

1. Alter

Das Mindestalter betrug 32 Jahre, das Höchstalter 83 Jahre. Beide Patientinnen waren keine Diabetikerinnen.
Das Durchschnittsalter bei der Diagnose des Korpuskarzinoms lag bei 59,7 Jahren, das der Zuckerkranken bei 65,6 Jahren (Abb. 1).
Wie aus der Abb. 1 hervorgeht, ist die Kurve der Nichtdiabetikerinnen zu den jüngeren Altersstufen hin verschoben. Ebenso fällt auf, daß die 50- bis 70Jährigen

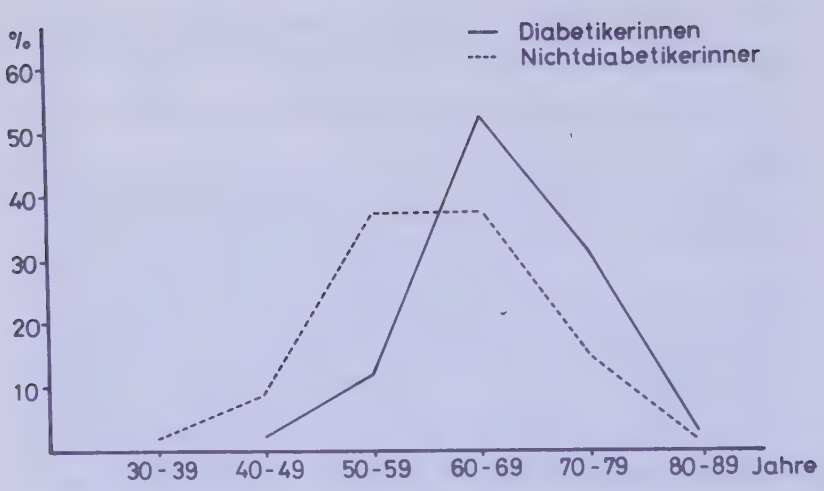

Abbildung 1: Prozentualer Anteil einzelner Altersgruppen bei Diabetikerinnen und Nichtdiabetikerinnen.

unter den Nichtdiabetikerinnen gleichmäßig an Korpuskarzinom erkrankt waren, während dies bei den Zuckerpatientinnen hauptsächlich zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr diagnostiziert wurde.

2. Blutdruck

Die Untersuchung dieser Frage gestaltete sich etwas problematisch, da die einzelnen Blutdruckwerte über einen längeren Zeitraum manchmal stark schwankten. Psychische Einflüsse und therapeutische Maßnahmen führten naturgemäß oft zu unterschiedlichen Werten.

Eine Hypertonie wurde bei denjenigen Patientinnen angenommen, die bei mehreren Blutdruckmessungen systolische Werte über 160 mm Hg und/oder diastolische Werte über 100 mm Hg aufwiesen.
Dabei fanden sich bei 40 Diabetikerinnen 28 und bei 118 Nichtdiabetikerinnen 73 Hypertonikerinnen.

Es läßt sich nach den einzelnen Lebensdekaden folgende prozentuale Aufteilung erkennen:

Jahre	Diabetikerinnen	Nichtdiabetikerinnen
30 - 39	-	-
40 - 49	-	3,4 %
50 - 59	5,0 %	16,9 %
60 - 69	42,5 %	30,5 %
70 - 79	22,5 %	11,1 %
über 80	-	-
zus.	70,0 %	61,9 %

Auffallend ist, daß bei den Nichtdiabetikerinnen von 50 bis 59 Jahren mit 16,9 % eine wesentlich höhere Zahl von Hypertonie zu finden ist als bei den Nichtdiabetikerinnen. In der Altersstufe von 60 bis 69 Jahren weisen beide Gruppen ihren höchsten Prozentsatz an Hypertonikerinnen auf, wobei sich für die Diabetikerinnen 42,5 % und 30,5 % für die Nichtdiabetikerinnen ergibt.

Nach dem 70. Lebensjahr liegt der Prozentsatz an Hypertonikerinnen bei den Zuckerkranken mit 22,5 % doppelt so hoch wie bei den Nichtdiabetikerinnen.

3. Gewicht, Adipositas

Die Beurteilung dieses Gesichtspunktes bereitet insofern Schwierigkeiten, als bei unserem Patientengut keine Körpermaße zur Verfügung standen, die man in Relation zu den Körpergewichten hätte setzen können.
So wurden nur die einzelnen Körpergewichte und die klinische Diagnose "Adipositas" herangezogen. Dabei fand sich bei den Zuckerkranken ein Durchschnittsgewicht von 80,5 kg (47 - 125 kg) im Gegensatz zu den Nichtdiabetikerinnen mit nur 74,2 kg (47 - 110 kg).
Aus der folgenden Aufstellung sind die Durchschnittsgewichte für die einzelnen Lebensdekaden zu ersehen.

Jahre	Diabetikerinnen	Nichtdiabetikerinnen
30 - 39	-	60 kg
40 - 49	98 kg	62,6 kg
50 - 59	81 kg	77,3 kg
60 - 69	79,8 kg	76,2 kg
70 - 79	73,4 kg	71,2 kg
über 80	63 kg	60 kg
zus.	80,5 kg	74,2 kg

Man erkennt, daß vom 50. bis 70. Lebensjahr die Diabetikerinnen das höhere Durchschnittskörpergewicht aufweisen. Die übrigen Dekaden sind wegen der geringen Fallzahl nicht repräsentativ.
Eine Adipositas wurde bei den Diabetikerinnen in 73,1 % diagnostiziert, in allen anderen Fällen dagegen nur in 63,5 %.

Von besonderem Interesse für die Beurteilung des Korpuskarzinoms sind die einzelnen Abschnitte der gynäkologischen Anamnese.

4. Menarche

Zur Beantwortung der Frage, ob schon bei Eintritt in die Geschlechtsreife Unterschiede zwischen Diabetikerinnen und offenbar stoffwechselgesunden Frauen bestehen konnte die Anamnese von 162 Patientinnen herangezogen werden, von denen 42 Patientinnen Diabetikerinnen waren. Bei letzteren fand sich ein Durchschnittsalter für die Menarche von 14,6 Jahren (11 - 21 Jahre), in der Gruppe der Nichtdiabetikerinnen von 14,3 Jahren (11 - 18 Jahre).
Bei der Aufschlüsselung der einzelnen Lebensdekaden zeigt sich, daß die Diabetikerinnen zwischen 50 und 70 Jahren einen etwas früher eintretenden Beginn der Geschlechtsreife aufweisen. Die Werte vor dem 40. Lebensjahr und

nach dem 80. Lebensjahr sind wegen der geringen Fallzahl nicht repräsentativ (Abb. 2).

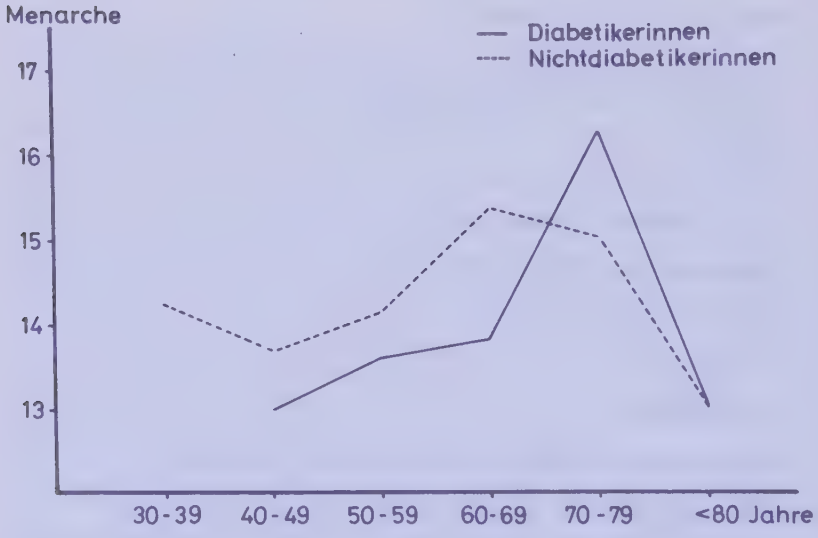

Abbildung 2: Beginn der Geschlechtsreife bei Diabetikerinnen und Nichtdiabetikerinnen, aufgeschlüsselt in Lebensdekaden.

5. Zyklusgeschehen

Unter 114 Patientinnen mit einem Korpuskarzinom hatten 98 (85,96 %) vorwiegend regelmäßige und 16 (14,04 %) unregelmäßige Zyklen. Davon wiesen unter 31 Diabetikerinnen 27 (88,5 %) ein normales, 11,5 % ein unregelmäßiges Zyklusgeschehen auf.

Bei insgesamt 83 Nichtdiabetikerinnen menstruierten 85,5 % in regelmäßig zeitlichen Abständen gegenüber 14,5 % mit unregelmäßigen Zyklen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied.
Perioden unter 26 Tagen traten bei 7 Frauen auf, von denen eine Diabetikerin war. Über 30 Tage wiesen nur die Perioden von zwei Nichtdiabetikerinnen auf.

6. Schwangerschaften

Zur Untersuchung der Frage, ob sich die Diabetiker und Nichtdiabetiker unter den Korpuskarzinom-Patientinnen in der Geburtenhäufigkeit unterscheiden, standen 163 Patientinnen zur Verfügung, von denen 41 Diabetikerinnen waren.
Bei letzteren fand sich eine durchschnittliche Geburtenzahl von 2,25, während die Nichtdiabetikerinnen eine von 2,44 aufwiesen.
In der folgenden Zusammenstellung sind die einzelnen Altersstufen bezüglich der Geburtenhäufigkeit aufgeführt.

Jahre	Diabetikerinnen	Nichtdiabetikerinnen
30 - 39	-	1
40 - 49	2	2,09
50 - 59	3,5	2,56
60 - 69	2,0	2,42
70 - 79	2,44	2,44
über 80	2	0,5

Dabei können die Werte bei den Diabetikerinnen bis 59 Jahre und über 80 Jahre wegen der geringen Fallzahl nicht als repräsentativ gelten.
Bei der Untersuchung auf Nullipara zeigte sich, daß mit 12,1 % der Zuckerkranken gegenüber 11,4 % bei Nichtdiabetikerinnen kein Unterschied bestand.

7. Alter der Menopause

Da das Erkrankungsalter für das Korpuskarzinom teilweise auch noch menstruierende Frauen betrifft, ergab sich die Schwierigkeit, objektiv verwertbare Mittelwerte für den Eintritt der Menopause zu gewinnen. Aus diesem Grunde wurde die Differenz Alter zu Menopausenbeginn als brauchbare Größe gewählt.
Die durchschnittliche Differenz in Jahren zwischen Menopause und Diagnose des Karzinoms betrug für Diabetikerinnen 16,19, für Nichtdiabetikerinnen 11,65 Jahre.

Diabetikerinnen

Alter	Fälle	Alter minus Menopausenalter	Menstruierende
40 - 49	1	0	1
50 - 59	5	9,4	-
60 - 69	22	13,6	-
70 - 79	12	22,9	-
über 80	1	42,0	-

Nichtdiabetikerinnen

Alter	Fälle	Alter minus Menopausenalter	Menstruierende
30 - 39	2	0	2
40 - 49	11	0,18	10
50 - 59	45	4,88	10
60 - 69	40	13,37	0
70 - 79	16	21,4	0
über 80	1	31	0

Wie aus diesen Aufstellungen zu ersehen ist, ist das Menopausenalter bei den Nichtdiabetikerinnen zu den höheren Altersstufen hin verschoben. Während bei den Nichtdiabetikerinnen noch 19,1 % menstruieren, waren dies bei den Diabetikerinnen nur 2,3 %.

Histologie

Bei den Diabetikerinnen und Nichtdiabetikerinnen handelte es sich jeweils um reine Adenokarzinome des Endometriums. Hochsitzende Zervix- und Tubenkarzinome wurden ausgeschlossen. Hinsichtlich des Differenzierungsgrades war zwischen beiden Gruppen kein Unterschied festzustellen.

III. Diskussion

Das Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Korpuskarzinom war vielfach Gegenstand der Diskussion. Die Ansichten, ob Diabetes bei den Karzinompatienten häufiger vorkommt als bei Stoffwechselgesunden, gehen weit auseinander.

ZEITZ und BUTTENBERG (41) sehen in dem Verhältnis von 3:2 bei Kollumkarzinom:Korpuskarzinom-Patienten mit Diabetes gegenüber 3:1 ohne Diabetes einen Hinweis darauf, daß das Korpuskarzinom in einer Altersstufe auftritt, in welcher der Altersdiabetes eine Rolle spielen dürfte.

Nach ROSTOKI (29) kann man ein Ansteigen des Diabetes in der Gesamtbevölkerung annehmen. Gewöhnlich nimmt der Diabetes im 6. Lebensjahrzehnt deutlich an Häufigkeit zu. Ein Zusammenhang mit der höheren Lebenserwartung der Bevölkerung kann angenommen werden. Im Jahre 1910 erreichten 31,5 % der Bevölkerung ein Alter von 60 Jahren, 1950 dagegen waren es bereits 67,5 %. Wesentlich änderte sich auch die Geschlechtsverteilung, wobei Frauen heute im Gegensatz zu früher offenbar häufiger an Diabetes erkranken als Männer, was aus der folgenden Aufstellung hervorgeht.

	Männer	Frauen
1924	63 %	37 %
1932	49,5 %	50,5 %
1957	35 %	65 %

Bezüglich der einzelnen Altersstufen fand SCHLIACK (32) unter den Diabetikern bis zum 4. Lebensjahrzehnt ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes, jenseits des 50. Lebensjahres dominierte das weibliche.
Unter der Gesamtbevölkerung errechnete JOSLIN (15) unter den Frauen im Bereich des 6. Lebensjahrzehnts mit 2 % einen doppelt so hohen Prozentsatz wie bei Männern.

Aus der folgenden Tabelle I, in der die Ergebnisse einer Reihe von Publikationen wiedergegeben sind, geht hervor, daß die Häufigkeit des Diabetes beim Korpuskarzinom höher ist als bei der Gesamtbevölkerung.

Die differierenden Ergebnisse lassen sich zum Teil auf die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zurückführen. So fand SCHLIACK (32) bei seinen Diabetesuntersuchungen mit Blutzucker- und Urintests fast 3mal soviel Zuckerkranke als mit dem Urintest alleine.
Bei Anwendung des Glukosetoleranztestes zeigt sich, daß fast alle Untersucher zu höheren prozentualen Ergebnis-

Tabelle I: Häufigkeit des Diabetes beim Korpuskarzinom.

Autor	Jahr	Zahl d. Pat.	Diabetes	Prädiabetes	Art der Diagnose
SMITH (34)	1941	307	4 %	-	Gluc.,BZ
SCHEFFEY (31)	1943	127	11 %	-	Gluc.,BZ
MOSS (23)	1947	23	39 %	26	GTT
HERTIG-SOMMERS (11)	1949	500	9 %	-	Gluc.,BZ
PALMER (25)	1949	165	16,5 %	-	BZ, GTT
WAY (38)	1954	106	29 %	43	GTT
GARNET (10)	1958	50	33 %	33	GTT
LOUW (22)	1958	60	38 %	-	GTT
VANDER (37)	1959	483	5,6 %	-	Gluc.,BZ
BENJAMIN (3)	1960	50	28 %	24	GTT
DIBBELT et al. (7)	1960	351	6,5 %	-	Gluc.,BZ
COSBIE (6)	1954	-	4,7 %	-	-
WEBER (39)	1961	-	6,6 %	-	-
BACH u.STEGMANN (2)	1962	600	6,8 %	-	BZ, Urin
KAISER (16)	1968	1183	9 %	-	-
Eigene Untersuchungen	1969	166	25,3 %	-	(teils) BZ, Urin

Gluc. = Glucosurie
BZ = Blutzucker
GTT = Glucosetoleranztest

sen gelangen. BAANDER VAN HALEWIJN et al. (1) fanden die Glukosetoleranz sogar bei 50 % der Karzinompatienten vermindert. EDWARDS (9) ging 1919 sogar so weit, daß er in einer normalen Glukosetoleranzkurve den Beweis dafür sah, daß ein Karzinom als Diagnose ausgeschlossen werden konnte.

VANDER (37) wendet sich gegen einige der hohen Prozentzahlen von Diabetikern. So seien von SCHEFFEY (31) und PALMER (25) die Untersuchungstechnik nicht genau angegeben worden. Bei WAY (38) und anderen Autoren besteht nach VANDER (37) die Möglichkeit, daß ein Diabetes diagnostiziert wurde, obwohl nur eine durch außerhalb der diabetischen Stoffwechsellage liegende Faktoren verursachte abnorme Glukosetoleranz nachgewiesen worden sei. VANDER (37) selbst wandte den Glukosetoleranztest nicht an.

Von besonderer Bedeutung ist die Erkennung des Diabetes hinsichtlich der Symptomzeit. ROSENKRANZ (28) gewann den Eindruck, daß das Karzinom beim Zuckerkranken schneller wächst als beim Stoffwechselgesunden. ZEITZ und BUTTENBERG (41) fanden bei der Gesamtzahl der Kollum-, Korpus-, Ovarial- und Vaginalkarzinom-Fälle die durchschnittliche Symptomzeit von 27,4 Wochen ohne Diabetes; bei den Diabeteskranken ist diese auf 12,4 Wochen vermindert (Symptomzeit = Zeit von dem Auftreten des ersten klinischen

Verdachtssymptoms für das Vorliegen eines Karzinoms bis zur endgültigen Diagnose).
BACH und STEGMANN (2) konnten diese Beobachtungen nur für das Korpuskarzinom bestätigen. Sie fanden eine kürzere Symptomzeit von 11,1 Wochen gegenüber 17,2 Wochen bei den Kollumkarzinomen. Die mittlere Symptomzeit war bei den Korpuskarzinomen direkt proportional der Schwere des Diabetes.

Alter

Hinsichtlich des Erkrankungsalters der Korpuskarzinom-Patienten sind sich die einzelnen Autoren weitgehend einig. BAANDERS VAN HALEWIJN et al. (1) fanden einen Häufigkeitsgipfel bei 60 Jahren, CORSCADEN (5) zwischen 50 und 60 Jahren. Als Durchschnittsalter ermittelten an der Münchner Universitäts-Frauenklinik RIES und LOH-MÜLLER (27) 58,9 Jahre, COSBIE (6) 59 Jahre. Dabei stellte letzterer unter seinen 421 Fällen einen Häufigkeitsgipfel zwischen 55 und 64 Jahren fest.
WEBER (39) kam mit 61,3 Jahren unserem Ergebnis von 61,17 Jahren am nächsten. RUNGE et al. (30) fanden an der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg ein Durchschnittserkrankungsalter der Gesamtfälle bei 57 Jahren und bei den Diabetikerinnen von 61 Jahren. Dieses Ergebnis deckt sich in der Differenz mit unserem, ist jedoch jeweils um 4 Jahre niedriger.

Interessant ist, daß das Endometriumkarzinom bei Negerinnen mit 66,3 Jahren relativ spät auftritt (HUBER (13)). KAISER (17) meint die Differenz mit der größeren Fertilität der Negerinnen erklären zu können, wenn man die Richtigkeit der "Schutzfunktion" von Schwangerschaften unterstellt.

Übergewichtigkeit und Hypertonie

Nach COSBIE (6) gibt es einen Typ von Frau, der zum Endometriumkarzinom neigt: Die Patientin ist massig, adipös und neigt zur Hypertonie. CORSCADEN (5) beschrieb weiter: "Breite runde Hüften sowie kleine Hände und Füße". In seinem Patientengut fand er das Gewicht der Korpuskarzinom-Patientinnen deutlich erhöht. DIBBELT (7) fielen besonders die schweren Formen an Übergewichtigkeit bei den Karzinompatientinnen auf, wobei er auf die Gewichtsabnahme infolge der Krankheit hinweist. GARNET (10) ermittelte unter den Karzinompatientinnen über 50 % adipöse Frauen gegenüber 35,5 % zu ähnlichen Ergebnissen. Unser Prozentsatz von 63,5 % liegt nur gering höher. Dagegen lagen die Diabetikerinnen mit 73,1 % deutlich über allen beschriebenen Werten.

Für die Beurteilung der Hypertonie wurden von den einzelnen Autoren unterschiedliche Blutdruckmaße festgelegt. Es ist daher schwierig, die einzelnen Ergebnisse

miteinander zu vergleichen. BAANDERS VAN HALEWIJN et al. (1) stuften alle Patientinnen mit einem RR von mehr als 170/100 unter die Hypertoniker ein. Er fand bei Karzinompatienten über 50 Jahren 31,2 % Hypertoniker gegenüber 29,3 % unter den Gesunden. Unsere Werte lagen bei den Karzinompatientinnen ohne Diabetes bei 58,5 %, bei den Diabetikerinnen sogar bei 70 %. GARNET (10) gibt über 50 % Hypertoniker an, wobei er mit 140/90 mm Hg allerdings den niedrigsten Blutdruck, sowohl systolisch als auch diastolisch, als Grenzwert wählte. DIBBELT (7) errechnete für die Korpuskarzinompatientinnen einen systolischen Durchschnittswert von 160 gegenüber 153,1 bei einer Kontrollgruppe Gesunder und einen diastolischen Wert von 92,5 gegenüber 88,5. Dabei fiel ihm auf, daß die schweren Hochdruckformen bei den Karzinompatienten viel häufiger sind als bei den Gesunden, ähnlich wie bei der Übergewichtigkeit.

Gynäkologische Faktoren

1. Menarche

Hinsichtlich der Menarche decken sich unsere Ergebnisse, die ein Alter von 14,6 Jahren für die Diabetikerinnen und 14,3 Jahre für die Nichtdiabetikerinnen angeben, mit denen von WEBER (39), der für alle Karzinompatientinnen 14,5 Jahre ermittelte.

KAISER (16) fand bei 158 Endometriumkarzinomträgerinnen ein durchschnittliches Einsetzen der Menarche mit 13,1 Jahren gegenüber einer Kontrollgruppe Nichterkrankter mit 14,1 Jahren. Der Unterschied schien ihm statistisch aber nicht wahrscheinlich. Eine Relation zwischen Eintritt der Menarche und Korpuskarzinom ist demnach nicht anzunehmen.

2. Zyklusgeschehen

In der Geschlechtsreife auftretende Korpuskarzinomfälle sind wenig beschrieben worden. HUSSLEIN und SCHÜLLER (14) sind der Ansicht, daß ein Korpuskarzinom während dieser Zeit nur entstehen kann, wenn Monate oder Jahre Zyklusstörungen im Sinne einer fehlenden Ovulation vorangegangen sind. In unserem Patientengut fanden sich 2 Korpuskarzinompatientinnen, von denen eine 35jährige bis zur Erkrankung regelmäßig alle 30 Tage menstruierte, während die andere Frau Zyklusschwankungen von 24 bis 26 Tagen angab. Zusätzlich bestand bei der letzteren Patientin eine erhebliche familiäre Disposition, da bereits Mutter, Großmutter und Tante an einem Endometriumkarzinom erkrankt waren.
Einen höheren Prozentsatz von 50 % an Zyklusunregelmäßigkeiten fanden CORSCADEN und GUSBERG (5), allerdings nur unter 10 Patientinnen. Nach einer Untersuchung von DIBBELT et al. (7) an 309 Frauen gingen dem Endometriumkarzinom dysfunktionelle Blutungen in 27,7 % voraus. In

einem Vergleichskollektiv waren es bei 286 Frauen dagegen mit 9 % statistisch gesichert weniger. Das Vorkommen ausgedehnter abnormer Blutungen während der Menopause war bei den an Korpuskarzinom erkrankten Frauen größer als in der übrigen Bewertung. 32 unter 82 Patientinnen (39 %), bei denen das Karzinom nach der Menopause auftrat, litten während des Klimakteriums an abnormen Blutungen. Unsere eigenen Ergebnisse hinsichtlich der Unregelmäßigkeiten im Menstruationsgeschehen lagen mit 11,5 % bei den Diabetikerinnen und 14,5 % bei den Nichtdiabetikerinnen wesentlich niedriger.

3. Schwangerschaften

Daß die Schwangerschaftszahl bei Frauen mit einem Korpuskarzinom geringer ist als bei gleichaltrigen Frauen, sind sich fast alle Autoren einig. Wesentlichen Anteil an der geringen Graviditätenzahl dürfte der hohe Prozentsatz an Nullipara haben. GARNET (10) fand in seinem Patientengut doppelt so viele Nullipara wie in einer Kontrollgruppe ohne Karzinom. Einen hohen Prozentsatz von 24,8 % an Nichtverheirateten ermittelte CORSCADEN (5) unter Frauen mit einem Endometriumkarzinom, welcher gleichfalls die große Zahl an Nullipara erklären könnte.

Unter 185 Frauen mit Endometriumkarzinom lag die Graviditätenzahl um 1/5 niedriger als bei 185 gleichaltri-

gen Frauen (KAISER 16). Nach RIES und LOHMÜLLER (27) beträgt die mittlere Schwangerschaftszahl unter 1045 Frauen mit einem Korpuskarzinom an der I. Universitäts-Frauenklinik bei den 30 - 50jährigen 1,3, bei den 50 - 70jährigen 2,3 und bei Frauen mit ausgesprochener Spätmanifestation 2,6. WEDDING (40) fand für die entsprechenden Zeitabschnitte in Freiburg an 845 Fällen 1,5, 2,4 und 3,2 Jahre. Daraus wurde gefolgert: Je früher ein Korpuskarzinom auftritt, um so häufiger sind Frauen mit geringer Graviditätenzahl betroffen. Je später es auftritt, um so häufiger erkranken Frauen mit mehr als 3 Graviditäten. Das bedeutet eine Verschiebung des Erkrankungsbeginns mit steigender Graviditätenzahl wie mit gehäuften und verlängerten Gestagenphasen.

Unsere Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen von WEDDING (40) und RIES und LOHMÜLLER (27). Wir fanden bei den 30 - 50Jährigen 1 - 2 und bei den 50 - 70Jährigen 2 bis 3 Graviditäten. Jenseits des 70. Lebensjahres konnten wir keine wesentlich höhere Schwangerschaftszahl beobachten. Unsere Nullipara machten bei den Diabetikerinnen wie bei den Nichtdiabetikerinnen mit 12,1 % bzw. 11,4 % einen geringeren Anteil aus wie bei CORSCADEN (5) mit 38,6 % und WEBER (39) mit 27,6 % sowie COSBIE (6) mit 35,9 %.

4. Menopause

Das Sistieren der Menses lag bei Korpuskarzinompatientinnen später als gewöhnlich mit 48 Jahren angenommen. Es findet sich ein Häufigkeitsgipfel für das Menopausenalter zwischen 52 und 54 Jahren (5). WEBER (39) ermittelt den Eintritt der Menopause zwischen 49 und 51 Jahren, DIBBELT et al. (7) mit 49,7 gegenüber einer Kontrollgruppe mit 47,9 Jahren und LARSON (20) bei 49,1 Jahren gegenüber 48,4 Jahren. Bei COSBIE et al. (6) hatten 21 % ihren Menopausenbeginn bei 52 Jahren. Wir fanden in unserem Patientengut ein Durchschnittsmenopausenalter von 47,56 Jahren. Bei den Diabetikerinnen fand sich ein etwas früherer Menopausenbeginn. Da die Korpuskarzinompatientinnen vorwiegend dem adipösen, zur Hypertonie neigenden Konstitutionstyp angehören, scheint es durchaus möglich, daß nach BAANDERS VAN HALEWIJN et al. (1) die Ursache für das späte Auftreten der Menopause bei Frauen mit Obesitas bzw. Hypertensionen hypothetisch eine Zeit anzunehmen ist, während der die zurückgegangene Östrogenbildung der Ovarien durch eine extraovarielle adrenale Östrogenproduktion aufgefüllt wird, wodurch noch einige Zeit anovulatorische Blutungen auftreten.

Vermehrte anovulatorische Zyklusstörungen, geringe Schwangerschaftszahl bzw. Nulliparität sieht KAISER (16)

als "generative Unterbilanz" an. Diese bedeutet bei Frauen ein Mangel an Gestagenphasen und einen Mangel an Proliferationspausen während der Geschlechtsreife bis zur Menopause. Dem steht ein gehäuftes Auftreten von Östrogenphasen gegenüber. Da häufige und verlängerte Proliferationsphasen jedoch den Zellumsatz am Endometrium als der Matrix für das Endometriumkarzinom erhöhen, kann dieser Faktor in der Ätiologie des Endometriumkarzinoms zusammen mit einer genetischen Prädisposition eine erhebliche Rolle spielen.

Nach DONTENWILL (8) ist die Gefahr der karzinomatösen Entartung um so größer, je mehr und länger sich proliferative Prozesse in einem hormonal gesteuerten Gewebe abspielen. Nach OBER (4) paßt diese generative Ovarialinsuffizienz mit Gestagenmangel durchaus zu dem androiden Konstitutionstyp, der für Frauen mit einem Endometriumkarzinom charakteristisch ist.

Nach VAGUE (36) handelt es sich gewöhnlich um Frauen mit kräftigem Knochenbau, breiten Schultern, relativ schmalem Becken, ausgeprägter Dickbauchigkeit und betonter Nackenpartie.

Von besonderem Interesse hinsichtlich der hohen Anzahl von Diabetikerinnen unter den Korpuskarzinom-Patientinnen sind die Untersuchungen von KARL und RAITH (18), die bei 13 Endometriumkarzinom-Patientinnen einen durchschnittlich 30 % erhöhten Ausgangswert an Cortisol im

Plasma fanden. Dies entspricht einer erhöhten Nebennierenrindenfunktion.

KNICK (19) sieht eine eindeutige Korrelation zwischen Adipositas, Hyperkortizismus und Hyperinsulinismus. Es kommt zu einer sekundären Extrembeanspruchung des insulinproduzierenden Systems infolge gesteigerter Insulinanforderung und schließlich zu diabetogenen Folgezuständen.

Die möglichen Zusammenhänge sind in Abb. 3 zusammengestellt.

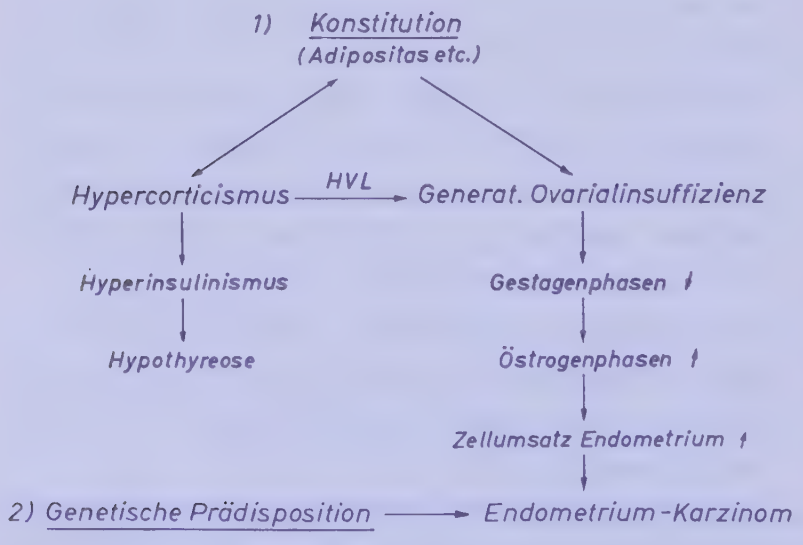

Abbildung 3: Zusammenhänge zwischen den pathologischen endokrinen Befunden bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom.

Hinsichtlich der Karzinomprophylaxe gibt KAISER (16) die Empfehlung einer großzügigen Gestagentherapie bei allen anovulatorischen Zyklusstörungen, besonders während der Prämenopause, damit genügend Phasen der Proliferationsruhe am Endometrium ablaufen.
Hinsichtlich der hohen Anzahl von Korpuskarzinom-Patientinnen mit einer diabetischen oder prädiabetischen Stoffwechsellage sollte bei beginnenden Zyklusstörungen in der Prämenopause bei allen Patientinnen routinemäßig Blutzucker- und Glukosetoleranztests durchgeführt werden. Bei einem positiven Befund würde sich dann eine gewissenhafte Überwachung im Hinblick auf das Endometriumkarzinom empfehlen.

IV. Zusammenfassung

Es wurden 169 Korpuskarzinomfälle aus dem Patientengut der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar von 1957 bis 1969 untersucht. Dabei fanden sich 25,3 % mit Diabetes mellitus.

Es zeigte sich, daß die Korpuskarzinom-Patientinnen, dabei besonders die Diabetikerinnen, dem adipösen und zur Hypertonie neigenden Konstitutionstyp angehören.

Bei den Zuckerkranken ließ sich ein späteres Manifestationsalter des Karzinoms nachweisen.

Bei der gynäkologischen Faktorenanalyse deckten sich unsere Ergebnisse hinsichtlich der Menarche bei den Diabetikerinnen (14,6 J.) und den Nichtdiabetikerinnen (14,3 J.) mit den Angaben der Literatur. Dagegen fanden sich in unserem Patientengut wesentlich weniger Zyklusstörungen als beschrieben. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikerinnen (11,5 %) und Nichtdiabetikerinnen (14,5 %).

Die von uns ermittelten Geburtenzahlen decken sich im wesentlichen mit denen anderer Autoren, die für die Karzinompatientinnen eine niedrigere Schwangerschaftszahl fanden als in der übrigen Bevölkerung. Dagegen konnten wir nur eine geringere Nulliparität feststellen, 14,1 %

bei den Diabetikerinnen und 11,4 % bei den Nichtdiabetikerinnen.

Das Menopausenalter zeigte sich bei den Nichtdiabetikerinnen zu den höheren Altersstufen hin verschoben.

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren ist es sicherlich vorteilhaft, entsprechende Patientinnen prophylaktisch im Hinblick auf das Auftreten des Endometriumkarzinoms zu überwachen.

V. Schrifttum

1. BAANDERS VAN HALEWIJN, E.A. und DE WAARD, R.: Konstitutionelle und erbliche Aspekte beim Endometriumkarzinom.
Z. Geburtsh. Gynäk. 161: 77 (1963).

2. BACH, H.G.; STEGMANN, H.: Die Diabetikerin in gynäkologischer Sicht. II. Diabetes und Genitalkarzinom.
Arch. Gynäk. 199: 312 (1963).

3. BENJAMIN, F.: Cancer of the uterus (body and cervix) and glucose tolerance.
S. Afr. med. J. 34: 861 (1960).

4. CHARLES, D.; BELL, E.T.; LORAINE, J.A.; HARKNESS, R.A.: Endometrial carcinoma - endocrinological and clinical studies.
Amer. J. Obstet. Gynec. 91: 1050 (1965).

5. CORSCADEN, J.A.; GUSBERG, S.B.: The background of cancer of the corpus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 53: 419 (1947).

6. COSBIE, W.G.; ANDERSON, W.; MILLAR, O.B.; BUNKER, M.L.: Carcinoma of the body of the uterus. Amer. J. Obstet. Gynec. 67: 1014 (1954).

7. DIBBELT, L.; MÜLLER, H.G.; EHLERS, F.: Die Häufigkeit konstitutioneller und exogener Faktoren bei Kranken mit einem Karzinom des Corpus uteri. Z. Geburtsh. Gynäk. 160: 1 (1963).

8. DONTENWILL, W.: Die Bedeutung hormonaler Einflüsse für die Entstehung und das Wachstum bösartiger Geschwulste. Münch. med. Wschr. 97: 210 (1955).

9. EDWARDS, S.: Blood sugar tolerance in cancer. J. Ind. med. Ass. 12: 296 (1919).

10. GARNET, J.D.: Constitutional stigmas associated with endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec. 76: 11 (1958).

11. HERTIG-SOMMERS, A.T.; SOMMERS, S.C.: Zit. bei BENJAMIN, F.: Cancer of the uterus (body and cervix) and glucose tolerance. S. Afr. med. J. 34: 861 (1960)

12. HUBER, H.; BESSERER, U.G.: Über den zytologischen Nachweis östrogener Funktion bei alten Frauen mit gut- und bösartigen Proliferationen am Genitalsystem.
Geburtsh. Frauenheilk. 12: 708 (1952).

13. HUBER, A.: Das weibliche Genitalkarzinom in Afrika.
Wien. med. Wschr. 38: 777 (1965).

14. HUSSLEIN, H.; SCHÜLLER, E.: Corpuscarcinom in der Geschlechtsreife.
Arch. Gynäk. 182: 125 (1952).

15. JOSLIN, E.P.: The treatment of Diabetes mellitus.
Philadelphia, 1959.

16. KAISER, R.: Zur Ätiologie und Prophylaxe des Endometriumkarzinoms.
Geburtsh. Frauenheilk. 29: 431 (1969).

17. KAISER, R.: Schwangerschaft und Laktationsperiode als Phasen der Proliferationsruhe an den weiblichen Fortpflanzungsorganen.
Geburtsh. Frauenheilk. 29: 420 (1969).

18. KARL, H.J.; RAITH, L.: Cortisolsekretion und Cortisolabbauprodukte im Urin bei Fettsüchtigen im Vergleich zu Normalpersonen. Zit. in: KAISER, R.: Zur Ätiologie und Prophylaxe des Endometriumkarzinoms. Geburtsh. Frauenheilk. 29: 431 (1969).

19. KNICK, B.: Adipositas, Arteriosklerose und Diabetes mellitus. Med. Welt 51: 2793 (1968).

20. LARSON, J.: Estrogens and endometrial carcinoma. Obstet. Gynec. 3: 551 (1954).

21. LIMBURG, H.: Die Bedeutung spontaner Östrogenbildung in der Menopause. Arch. Gynäk. 180: 260 (1951).

22. LOUW, I.T.: Transactions of the Second World Congress of Obstetrics and Gynaecology. Beauchemin, Montreal 1958.

23. MOSS, W.T.: Zit. bei BENJAMIN, F.: Cancer of the uterus (body and cervix) and glucose tolerance. S. Afr. med. J. 34: 861 (1960).

24. OBER, G.K.: Diskussion zu DALLENBACH-HELLWIG, G.:
Das Karzinom des Endometrium und seine Vorstufen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 1964: 109.

25. PALMER, J.P.; REINHARD, M.C.; SADUGAR, M.G.; GOLTZ, H.L.:
A statistical study of cancer of the corpus uteri.
Amer. J. Obstet. Gynec. 58: 457 (1949).

26. RIEHM, H.; STOLL, P.: Korpuskarzinom nach 17jähriger Follikelhormonmedikation.
Geburtsh. Frauenheilk. 12: 985 (1952).

27. RIES, J.K.; LOHMÜLLER, H.: Unveröffentlichte Ergebnisse; zit. in: KAISER, R.: Zur Ätiologie und Prophylaxe des Endometriumkarzinoms.
Geburtsh. Frauenheilk. 29: 431 (1969).

28. ROSENKRANZ, K.: Genitalkarzinom und Diabetes.
Z. Geburtsh. Gynäk. 139: 145 (1953).

29. ROSTOKI, O.: Über die Zunahme der Zuckerkranken.
Münch. med. Wschr. 1958: I, 342.

30. RUNGE, H.; ZEITZ, H.; LINDENSCHMIDT, W.; LINKE, A.: Früherkennung des Krebses. Schattauer, Stuttgart 1962, S. 185.

31. SCHEFFEY, L.C.; THUDIUM, W.J.; FARELLI, D.M.: Further experience of the management and treatment of carcinoma of the endometrium of the uterus with 5-year and results in 75 patients. Amer. J. Obstet. Gynec. 46: 786 (1943).

32. SCHLIACK, V.: Diabetes-Reihenuntersuchungen. Dtsch. med. Wschr. 84: 1446 (1959).

33. SHERMAN, A.I.; WOOLF, R.B.: An endocrine basis for endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec. 77: 233 (1959).

34. SMITH, G.: Zit. bei BENJAMIN, F.: Cancer of the uterus (body and cervix) and glucose tolerance. S. Afr. med. J. 34: 861 (1960).

35. STRAUSS, G.; KNAPSTEIN, P.; STREICHER, F.W.: Untersuchungen über den Östrogenspiegel im Blutplasma bei corpuscarcinomkranken Frauen. 15. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie, Köln 1969.

36. VAGUE, I.: Androide Fettsucht und Diabetes beim Erwachsenen.
Symp. Ciba 6: 57 (1958).

37. VANDER, J.B.: An association of diabetes mellitus and carcinoma of the endometrium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 77: 243 (1959).

38. WAY, S.: The aetiology of carcinoma of the body of the uterus.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 61: 46 (1954).

39. WEBER, E.: Beitrag zur Klinik des Corpus-Carcinoms.
Gynaecologia 151: 232 (1961).

40. WEDDING, U.; WAGNER, D.; RÖHL, M.: Korpuskarzinom und Graviditätenzahl.
Geburtsh. Frauenheilk. 28: 972 (1968).

41. ZEITZ, H.; BUTTENBERG, D.: Genitalkarzinom und Diabetes mellitus.
Zbl. Gynäk. 77: 1540 (1955).

Herrn Professor Dr.med. H. Limburg, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar, danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr.med. A.-S. Tranekjer, Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar, danke ich für seine Anleitung und freundlichen Rat.

Danken möchte ich auch Herrn Dr.med. W. Rindt, Assistent der Universitäts-Frauenklinik, für seine Anregungen und wertvollen Ratschläge bei der schriftlichen Ausarbeitung und der Zusammenstellung des Literaturstudiums.

Lebenslauf

Am 4. Mai 1942 wurde ich in Teplitz-Schönau geboren.

Vom 6. bis zum 13. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in Windsbach/Mfr.. Anschließend war ich bis 1962 Schüler des Deutschen Gymnasiums in Schwabach, wo ich am 18. Juli 1962 die Reifeprüfung bestand.

Mein Studium begann ich im Wintersemester 1962/63 an der Universität des Saarlandes an der Naturwissenschaftlichen Fakultät und wechselte im Sommersemester zum Medizinstudium über.
Das Vorphysikum bestand ich am 12. Mai 1964 und das Physikum am 26. Oktober 1965.
Während des Sommersemesters 1966 studierte ich an der Universität in Wien.
Das medizinische Staatsexamen habe ich zum Sommertermin 1968 in Homburg-Saar abgelegt.

Als Medizinalassistent war ich im Bezirkskrankenhaus Ansbach, im Kreiskrankenhaus Bad Neustadt und an der Chirurgischen Universitätsklinik in Homburg-Saar tätig.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 31. Januar 1970.
Vom 1.2. bis 30.4.1970 arbeitete ich als Assistenzarzt an der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar.
Zur Zeit vertrete ich in Ansbach/Mfr. einen praktischen Arzt.